



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”



**IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
TUBERCULOSIS MILIAR EN UN HOSPITAL DE CONCENTRACION**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA**

PRESENTA.

DR. CRUZ FERRETTI MIGUEL ANGEL
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE NEUMOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS

DR. HERNANDEZ SOLIS ALEJANDRO

JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA

DR. CARLOS NÚÑEZ PÉREZ REDONDO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
CIUDAD DE MÉXICO

Dr. Carlos Núñez Pérez Redondo
Jefe de Servicio de Neumología y Profesor Titular

Dr. Alejandro Hernández Solís
Director de Tesis

Dra. María Ernestina Ramírez Casanova
Dra. Laura Escobedo Jaimes
Dr. Arturo Reade López

Cotutores

Dr. Miguel Ángel Cruz Ferretti
Residente de 4to año de Neumología

Este trabajo fue realizado en el área de hospitalización del Servicio de Neumología y Cirugía de tórax, con la supervisión del **Dr. Alejandro Hernández Solís**, con el apoyo conjunto de la Clínica de Tuberculosis del Hospital General de México bajo la coordinación de la **Dra. María Ernestina Ramírez Casanova** y **Dra. Laura Escobedo Jaimes** y el apoyo administrativo del **Dr. Carlos Núñez Pérez Redondo**, jefe del Servicio de Neumología.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, que me dio vida, educación y enseñó la perseverancia.

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AMO	Aspirado de Medula Osea
BAAR	Bacilo ácido alcohol resistentes.
BCG	Bacilo del Calmette-Guérin.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana.
LJ	Medio Lowenstein Jensen.
MGIT	Tubo de medio líquido – mycobacteria growth indicator tube
PPD	Prueba cutánea de derivado proteico purificado.
TB	Tuberculosis.
TACAR	Tomografía de alta resolución de tórax.
TAES	Tratamiento acortado estrictamente supervisado.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
VSG	Velocidad de sedimentación globular.
ZN	Tinción de Ziehl Neelsen

INDICE GENERAL

Contenido

TUBERCULOSIS MILIAR.....	8
1. ANTECEDENTES.....	8
1.1 Epidemiología.....	8
1.2 Factores de riesgo.....	8
1.3 Fisiopatología.....	9
1.4 Manifestaciones clínicas.....	10
1.5 Diagnostico.....	11
1.6 Tratamiento.....	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. HIPÓTESIS.....	15
5. OBJETIVOS.....	15
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
5.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	15
6. METODOLOGÍA.....	16
7. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	17
8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	19
9. RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS.....	19
10. RECURSOS DISPONIBLES.....	19
11. RESULTADOS.....	20
12. CONCLUSIONES.....	20
13. BIBLIOGRAFÍA.....	21

RESUMEN

Antecedente: La tuberculosis extrapulmonar es un problema de salud pública y se define como aquella infección producida por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar, representa del 20 al 25% de los casos con diagnóstico de tuberculosis. En nuestro medio hospitalario las tres principales formas de tuberculosis extrapulmonar son la forma ganglionar, miliar y pleural. La tuberculosis miliar se produce por una diseminación hematogena a múltiples órganos y puede ser el resultado de una primoinfección o bien reactivación de algún foco latente. Afecta fundamentalmente a personas con alguna clase de inmunodeficiencias tales como ser de la tercera edad, diabetes mellitus, desnutrición, SIDA, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trasplantados etc.

Planteamiento del problema: La tuberculosis continua siendo hoy en día un problema de salud pública en nuestro país, las tasas de mortalidad en pacientes sin tratamiento son altas, la asociación hoy en día con enfermedades crónico degenerativas como Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, Enfermedad renal crónica, infección por HIV permite formas extrapulmonares de mayor dificultad diagnóstica así como formas diseminadas que ponen en mayor riesgo la vida del paciente y la falla al tratamiento.

Objetivo: Identificar los principales factores de riesgo que presentan los pacientes con diagnóstico de tuberculosis miliar que requieren ser ingresados en un hospital de concentración de la ciudad de México.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal de casos y controles de enero del año 2015 a marzo del 2018 de pacientes ingresados en el servicio de Neumología con sospecha diagnóstica de Tuberculosis miliar. Se empleó un modelo de regresión logística condicional múltiple para identificar factores de riesgo. A todos los pacientes se les realizó evaluación clínica completa y estudios de laboratorios iniciales, se realizaron estudios bacteriológicos para realizar el diagnóstico de tuberculosis tales como, cultivo Löwestein-Jensen, MGIT960, tinción Ziehl-Neelsen y PCR en punto final dirigida a la secuencia de inserción IS6110 para *M. tuberculosis* de diversos tejidos, se complementó protocolo con la realización de Tomografía de alta resolución (TACAR).

Resultados: Se identificaron 32 pacientes con diagnóstico de tuberculosis miliar, 13 mujeres y 19 hombres y 64 controles con diagnóstico de patología pulmonar no tuberculosa. De los casos 18 pacientes se encontraron con IMC < 20, de los cuales 10 de ellos con peso insuficiente (IMC 18.6-20 JG/M²), 5 con desnutrición grado 2 (IMC 16.1-17 KG/M²) y 3 con desnutrición grado 3 (IMC < 16 KG/M²), el resto se encontró con IMC dentro de parámetros normales. La media de la edad fue de 40 años, la mayor parte de los pacientes se encontraban en desempleo y con escolaridad promedio de secundaria. Dentro de las comorbilidades la Diabetes mellitus solo se presentó en 4 pacientes, HIV en 3 pacientes, siendo el tabaquismo (11 pacientes) y alcoholismo crónico (15 pacientes) los más representativos. El motivo de atención médica e ingreso fue la Dificultad respiratoria. Al interrogatorio directo la disnea (68%) y tos (71.8%) fueron los síntomas principales, seguido de pérdida de peso (56%) y fiebre (59.3%). Los laboratorios a su ingreso no mostraron

alteraciones en la función renal. El 56.2% presentó hipoalbuminemia al ingreso. Se evidenció elevación de fosfata alcalina en el 53% de los pacientes con cifras incluso dos o 3 veces por arriba del valor normal (media 194.9 U/L), la DHL se mostró por arriba del valor normal en 46.8% de los pacientes. Dentro de los trastornos hidroelectrolíticos relevantes se presentó hiponatremia en el 37.5% e hipocalcemia 21.2%. Solo 4 pacientes presentaron elevación de leucocitos con predominio de neutrófilos y procalcitonina los cuales correspondían a proceso neumónico agregado. El 56% de los pacientes mostraron datos de fibrotorax importante en su radiografía de ingreso y patrón miliar.

Conclusiones. En nuestra serie de casos se demostró que la diabetes mellitus e infección por VIH, así como la edad no son un factor determinante que lleve a los pacientes con tuberculosis miliar a ingreso hospitalario, el estado nutricional pobre aunado a factores como etilismo crónico y tabaquismo fueron los más destacados como factores de riesgo para ingreso hospitalario. Solo dos casos mostraron neumotórax como presentación atípica de tuberculosis miliar, a pesar de que en la literatura se comenta la hipercalcemia como presentación atípica, ninguno de nuestros pacientes demostró elevación en cifras de Ca, sin embargo, la hipocalcemia fue uno de los trastornos hidroelectrolíticos que se mostraron junto con la hiponatremia. Se documentó una elevación marcada de marcadores bioquímicos como Fosfatasa alcalina y DHL. Se toma la presencia de fibrotorax como factor de riesgo importante para desarrollo de tuberculosis miliar probablemente a la ruptura de un vaso sanguíneo en una caverna preexistente y con ello una diseminación hematógena.

Palabras clave: Tuberculosis miliar, patrón miliar, grano de mijo, Tuberculosis extrapulmonar, Tuberculosis diseminada.

1. ANTECEDENTES

La infección tuberculosa es el resultado del contacto de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) con un determinado individuo, dando lugar en el organismo a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. La OMS define tuberculosis extrapulmonar como aquella infección producida por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar, esto representa el 20-25% de los casos de enfermedad tuberculosa.

A pesar de que en los últimos años se ha objetivado una constante reducción del número total de casos de tuberculosis, la disminución de casos de tuberculosis extrapulmonar no ha sido tan relevante. Las razones no se encuentran bien establecidas, aun que podrían ser secundarias a varias causas, entre ellas la menor utilización de la vacuna BCG o cambio en la población susceptible. Sin embargo, no contamos con estudios prospectivos que hayan analizado los motivos de este incremento.

El término "Miliar" hace referencia a la observación en la anatomía patológica de la superficie del pulmón de pequeños nódulos blanquecinos similares a semillas de mijo. Actualmente el término es usado para denominar formas progresivas y ampliamente diseminadas de tuberculosis. Los órganos comúnmente afectados son hígado, bazo, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, medula ósea y glándulas suprarrenales.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

En el 2015 el INEGI mediante la plataforma única de información/SUIVE/DGE/SS comenta la presencia de 20,561 casos nuevos de tuberculosis, de los cuales el 80% (16,462) corresponden a la forma pulmonar y el 20% (4,099) restante corresponde a las formas extrapulmonares. Las 3 principales formas extrapulmonares correspondieron a tuberculosis ganglionar (1,053 casos), tuberculosis miliar (602 casos) y tuberculosis pleural (541 casos).

En el periodo de 2012-2014 la CDC reporta una prevalencia de TB miliar de 349-357 casos/año. En lo que respecta a la forma diseminada (miliar) los estudios epidemiológicos comentan que es responsable del 3,5% al 3,8% de todas las formas de tuberculosis y el 11.2% al 12.2% de las formas extrapulmonares. Afecta el 35% de los pacientes inmunodeprimidos y solo el 5% de los pacientes inmunocompetentes.

1.2 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de tuberculosis en su forma diseminada (miliar) se encuentran señalados en la tabla 1.

Dentro de las causas iatrogénicas que se asocian al desarrollo de tuberculosis miliar se encuentran el uso de esteroides, inmunosupresión y fármacos citotóxicos, fármacos inmunomoduladores. Los procedimientos e intervenciones asociadas se encuentran la colocación de sonda uretral, litotripsia extracorpórea, remplazo de válvula cardiaca.

Tabla 1. Condiciones predisponentes asociadas con tuberculosis miliar.
Infecciones en la infancia
Desnutrición
HIV/SIDA
Alcoholismo
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Enfermedad renal crónica en diálisis
Posquirúrgicos (gastrectomía)
Trasplante de órganos
Enfermedades del tejido conectivo
Embarazo y pos parto
Silicosis
Malignidad subyacente

1.3 FISIOPATOLOGÍA

La tuberculosis miliar puede ser desarrollada en el momento de la infección primaria o posteriormente, durante la reactivación de un foco latente. En zonas donde la tuberculosis es una enfermedad endémica la reinfección también puede tener un rol importante en el desarrollo de tuberculosis miliar. Cuando se desarrolla durante la primoinfección, tiende a tener un curso agudo y rápidamente progresivo. Ocasionalmente la descarga de material caseoso desde un foco extrapulmonar puede resultar en TB miliar. Si el material es descargado dentro de la circulación portal la afección hepática ocurre inicialmente, y la afección pulmonar clásica se hace evidente tardíamente.

Se cree que la insuficiente respuesta efectora de las células T ante la contención del *Mycobacterium tuberculosis* es responsable del desarrollo de tuberculosis miliar. La insuficiente respuesta de las células T, particularmente en sitios patológicos dependerá de los mecanismos inmunorreguladores del huésped. Por lo tanto, la Micobacteria puede evitar la respuesta protectora o conducir los mecanismos de protección y luego “sabotearlos”, con la consecuente progresión de la enfermedad.

Del todas las personas expuestas a la Micobacteria solo el 30% desarrolla la infección primaria, de estos pacientes el 90% contiene la infección en su forma latente y tan solo el 10% desarrolla la enfermedad. El contagio se produce habitualmente por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares abiertas. Inicialmente por la aspiración de gotitas de flugge (1 a 5 um) las cuales por su pequeño tamaño se depositan en los alveolos. Aquellas partículas de tamaño superior a 10 um quedaran retenidas en la barrera mucosa de la vía respiratoria superior y son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar. Solo en 10% de los pacientes la infección no logra ser contenida y por lo tanto procede al desarrolla de la enfermedad.

La presencia de la Mycobacteria en los alveolos desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas, en primer lugar, se produce un foco de alveolitis exudativa. Durante esta fase la diseminación linfohematogena extensa a varios órganos (riñones, hígado y huesos) suelen controlarse localmente y que no presenta trascendencia clínica alguna. En las 2-10 semanas siguientes se pone en marcha una respuesta inmunológica celular desencadenada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de la micobacteria. Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno a los linfocitos T para que estos a su vez estimulen la transformación de un gran número de macrófagos en células altamente especializadas (células epiteliales y gigantes de Langhans). Estas células toman una disposición concéntrica rodeando al bacilo dando lugar al característico granuloma tuberculoso el cual posteriormente reblandece en el centro y deja un núcleo de necrosis caseosa. En muchos casos, este sistema defensivo controla totalmente la infección y se reabsorbe dejando una pequeña cicatriz fibrosa que acostumbra a calcificarse. Durante esta etapa si los mecanismos de protección no resultan eficaces se desarrolla la tuberculosis miliar, sin embargo, puede suceder el caso en que estos mecanismos resultan eficaces para la contención de la infección durante un tiempo indefinido y posteriormente se deterioren con el desarrollo de la enfermedad local o diseminada.

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la tuberculosis pulmonar son insidiosos y poco expresivos. El retraso en el diagnóstico provoca aumento de la morbilidad y las secuelas, así como aumento de las posibilidades de contagio a otras personas. No hay síntomas ni signos patognomónicos de TBC que permitan diferenciarla de otras enfermedades broncopulmonares. Las formas extrapulmonares tienden a tener mayor sintomatología inespecífica.

Los pacientes con tuberculosis miliar presentan fiebre con varias semanas de duración, anorexia, pérdida de peso, debilidad y tos. Ocasionalmente la fiebre puede estar ausente y los pacientes pueden presentar un desgaste progresivo que imita fuertemente un carcinoma metastásico. La diaforesis profusa es un signo común en los pacientes, conocido como el signo de sombra húmeda, que describe la silueta del paciente que deja el sudor en su cama.

Dado que los pacientes con tuberculosis miliar pueden tener afección a muchos órganos, los síntomas y signos presentes dependen del sistema orgánico afectado. Se describe en ocasiones la presencia de lesiones cutáneas que incluyen maculas y paulas (tuberculosis miliaria cutis). La presencia de tubérculos coroides ofrece una pista valiosa para el diagnóstico. Síntomas asociados a meningitis tuberculosa se presentan alrededor del 10% a 30% de los pacientes de edad adulta. La afección cardíaca o renal es poco frecuente.

Dentro de las manifestaciones atípicas de la tuberculosis miliar se describen el desarrollo de Síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda, falla renal, complicaciones hepáticas y gastrointestinales, complicaciones cardiovasculares, síndrome de reconstitución inmune y neumotórax.

1.5 DIAGNOSTICO

Hasta el momento no existe ningún dato analítico que se asocie específicamente con TB. Los pacientes pueden presentar VSG elevada. En casos de larga evolución se puede encontrar hipoproteïnemia y anemia, en las formas agudas puede haber leucocitosis con neutrofilia y linfocitosis. Se puede observar a veces discreto aumento de enzimas hepáticas que suele estar asociado a síndrome tóxico. La presencia de hiponatremia se asocia a la presencia de secreción inadecuada de la hormona antidiurética e indica, pero pronóstico. Una proporción elevada de pacientes con tuberculosis miliar presentan anergia a la prueba de la tuberculina por lo que no se considera como método diagnóstico.

La primera sospecha de tuberculosis se basa en los hallazgos radiológicos. El patrón miliar o micro nodular se refiere a la presencia de nódulos menores a 3 mm en el parénquima pulmonar el cual es presente en el 50% de los pacientes. Hasta el 30% de los pacientes con TBM no presentan el patrón miliar, se observan patrón nodular asimétrico, nódulos que tienden a coalescer, aspecto de moteado, imagen en tormenta de nieve y zonas de consolidación.

Menos del 5% tienden a presentar derrame pleural, empiema, lesiones y cavitaciones en el parénquima pulmonar, neumotórax, neumomediastino y derrame pericárdico. Es importante recordar que en fases iniciales de la enfermedad puede no ser visible el patrón miliar. Por lo que la Tomografía computada de alta resolución toma un papel importante en el protocolo diagnóstico de la enfermedad, ya que mediante este estudio es posible observar nódulos menores de 2mm los cuales no son visibles en una radiografía de tórax.

El rendimiento diagnóstico de otros métodos de confirmación varía en la tuberculosis miliar debido al tipo de diseminación linfematogena que presenta. Tabla 2.

<i>Muestra</i>	<i>Rendimiento diagnostico</i>
<i>Expectoración</i>	41.1%
<i>Lavado bronco alveolar</i>	46.8%
<i>Jugo gástrico</i>	61.1%
<i>LCR</i>	21.2%
<i>Orina</i>	32.7%
<i>AMO</i>	66.7%
<i>Biopsia de hígado</i>	88.9%
<i>Biopsia de ganglio linfático</i>	90.9%

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de cada tipo de muestra.

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis miliar consiste en la administración de el esquema estándar (TAES) durante un periodo de 1 año. Administrando 2 meses de fase intensiva con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y 10 meses con isoniazida y rifampicina.

Con la aparición de multirresistencia, la búsqueda por nuevas drogas se ha intensificado. La eficacia de las quinolonas especialmente Moxifloxacino constituye uno de los avances mas importantes. La bedaquilina una dyarilquinolina; o el delamanid un nitroimidazol, han demostrado que agregadas a la terapia habitual para la multirresistencia son capaces de mejorar la conversión del cultivo a los 2 meses.

Aun que la vacuna actual (BCG) se continúa administrando más de 100 millones de veces al año en el mundo, queda muy en claro que su eficacia es limitada. Protege a los niños de meningitis tuberculosa y de la tuberculosis diseminada, pero no protege a los adultos de la tuberculosis pulmonar ni tampoco evita la tuberculosis latente. La eficacia variable se atribuye a diversos factores: geográficos, perdida de genes esenciales para el desarrollo de la inmunidad, pérdida de inducción de la respuesta de CD8, exposición a micobacterias ambientales o infección por helmintos previo a la vacunación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se menciona en la literatura, se ha demostrado una disminución en el número de casos reportados de tuberculosis pulmonar, sin embargo, no es así en las cifras reportadas de las formas extrapulmonares de tuberculosis, entre ellas la forma diseminada (miliar), el desarrollo de estas formas extrapulmonares se asocia a diversas comorbilidades. en nuestro país no existe literatura que describa los factores de riesgo que llevan a los pacientes al desarrollo de la forma diseminada de la enfermedad, así como de los factores que los llevan a el requerimiento de ingreso hospitalario.

No existe uniformidad en cuanto a estos datos epidemiológicos en nuestro país, por lo que, atendiendo a esta ausencia y a fin de unificar criterios, se plantea la pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de la forma diseminada de tuberculosis y cuáles son los factores de riesgo que los llevan al requerimiento de ingreso hospitalario?

3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en contamos con gran material de investigación acerca de la tuberculosis miliar, conocemos a fondo su fisiopatología, mecanismos de transmisión, cuadro clínico y complicaciones. Contamos con estudios epidemiológicos acerca de distribución mundial, así como factores de riesgo establecidos. Sin embargo, es poca la literatura referente a los pacientes con tuberculosis miliar que requieren ingreso hospitalario. Por lo que en este trabajo se pretende determinar si los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis miliar en pacientes que requieren hospitalización como debut de la enfermedad son distintos a los pacientes ambulatorios.

De la misma manera, conocer si existe impacto en la evolución del paciente, tras requerir estancia intrahospitalaria. Si son más frecuentes a recaídas.

En nuestro país no contamos con un estudio epidemiológico de pacientes atendidos de manera hospitalaria que debutan con tuberculosis miliar. Por lo que este estudio retrospectivo es de interés para la conocer más afondo el comportamiento de la enfermedad.

4. HIPÓTESIS

El desarrollo de tuberculosis miliar está altamente asociado a el antecedente de enfermedad latente y los requerimientos de manejo hospitalario se asocia con enfermedad estructural importante pulmonar de base.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Identificación de factores de riesgo en pacientes con tuberculosis miliar diagnosticados en la unidad de Neumología y Cirugía de tórax del Hospital General de México.

5.2 Objetivo específico

- Determinar alteraciones bioquímicas presentes al momento del ingreso hospitalario.
- Determinar comorbilidades presentes.
- Determinar las alteraciones radiográficas.
- Determinar las alteraciones tomográficas presentes.
- Determinar rendimiento de los métodos de diagnóstico.
- Determinar complicaciones durante la estancia hospitalaria.

6. METODOLOGÍA

Se empleó un modelo de regresión logística condicional múltiple para identificar factores de riesgo. Se usó la prueba exacta de Fisher para determinar el valor de p considerando una $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, transversal de casos y controles de enero del año 2015 a marzo del 2018 de pacientes ingresados en el servicio de Neumología con sospecha diagnóstica de Tuberculosis miliar.

6.2 Población

Se identificaron 32 pacientes con diagnóstico de tuberculosis miliar ingresados en la unidad de Neumología y Cirugía de Tórax, 13 mujeres y 19 hombres y se usaron 80 controles con diagnóstico de patología pulmonar no tuberculosa. En un periodo de enero del año 2015 a marzo del 2018.

6.3 Tamaño de la muestra

112 pacientes, 32 pacientes con tuberculosis miliar y 80 controles con diagnóstico de patología pulmonar no tuberculosa de enero del 2015 a marzo del 2018.

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con sospecha diagnóstica de tuberculosis miliar.
- Pacientes sin antecedente de diagnóstico previo de tuberculosis.
- Ingresados en la unidad de Neumología y Cirugía de tórax.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con otras formas de tuberculosis.
- Pacientes con diagnóstico previo de tuberculosis.

7. Definición de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa	Discreta	0-100
Sexo	Género gramatical propio de un hombre o una mujer	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino
Tabaquismo	Dependencia a la nicotina	Cualitativa	Ordinal	Baja, moderada y alta
Desnutrición	Se expresará en grados I, II y III, De acuerdo a la comparación de los indicadores peso, talla y edad, con las tablas antropométricas de la OMS. Para la medición de los indicadores se usará una balanza regulada en gramos, un tallímetro regulado en milímetros y la fecha de nacimiento obtenida mediante el DNI o partida de nacimiento.	Cualitativa	Ordinal	Grado I, II y III
Presencia de HIV	Determinación del Virus de inmunodeficiencia humana en líquidos y/o tejido corporal	Independiente	Ordinal	Positivo/negativo
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Independiente	Ordinal	Si/No
Diabetes mellitus tipo 2	Toda persona mayor de 15 años que tenga una glucemia plasmática en ayuno > 126 mg/dL, o una glucemia plasmática >200 mg/dL dos horas después de haber consumido 75 grs de glucosa anhidra disuelta en 300 ml de agua, o bien presentar una hemoglobina glucosilada >6.5%.	Independiente	Ordinal	Control y descontrol
Ant. De tuberculosis	Enfermo que ha recibido al menos un esquema de tratamiento anti tuberculosis por lo menos durante un mes.	Independiente	Ordinal	Si/No
Tinción ziehl neelsen	Tinción diferencial rápida y económica, usada para la identificación de bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR) , como M. tuberculosis o el Phylum Apicomplexa (coccidios intestinales) entre otros	Cualitativa	Nominal	BAAR positivo/negativo
Cultivo MGIT	Cultivo bacteriológico automatizado permite obtener resultados de pruebas de susceptibilidad a drogas antituberculosas en un menor tiempo	Cualitativa	Nominal	Positivo/negativo
Cultivo L-J	Medio de cultivo que se emplea en microbiología para	Cualitativa	Nominal	Positivo/negativo

	hacer posible el crecimiento de micobacterias, sobre todo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Bacilo de Koch), agente causal de la tuberculosis.			
PCR	Amplificación de ADN o ARN de <i>M. tuberculosis</i> por medio de la reacción de la polimerasa en cadena	Cualitativa	Nominal	Positivo/negativo
PPD	La prueba tuberculina consiste en inyectar a un sujeto un producto derivado del bacilo tuberculoso: la tuberculina o el derivado proteico purificado y medir la respuesta cutánea obtenida.	Cualitativa	Nominal	Positivo/negativo

Tabla de operacionalización de las variables

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El proyecto de investigación presentado se califica como de bajo riesgo en virtud de que se analizan datos recolectados previamente en una base de datos computada. La confidencialidad de los pacientes y sus datos personales serán respetados.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

En nuestro país no contamos con datos epidemiológicos que describan los factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis miliar que requiera atención intrahospitalaria.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

2 Capturista de datos

1 Revisor

1 Computador PC de uso personal.

1 Base de datos en programa Excel®.

1 Programa estadístico STATA.

1 Impresora.

112 Expedientes clínicos

*No se requirió de recursos financieros.

11.RESULTADOS:

Los 32 casos de tuberculosis miliar se parearon con 80 pacientes con patología no tuberculosa como controles, por edad y sexo en una relación 1:1-3. El análisis de tuberculosis miliar y sus posibles factores de riesgo se analizaron a través de un modelo de regresión logística múltiple con ayuda del programa estadístico STATA, las variables independientes fueron antecedentes de tuberculosis, tabaquismo, HIV/SIDA, desnutrición y Diabetes Mellitus. Cada una de las variables analizadas fue dicotómica, conformadas como presencia o ausencia del posible factor de riesgo.

Métodos diagnósticos	Sensibilidad	95% IC	Especificidad	95% IC	VPP	95% IC PPV	VPN	95% IC VPN	Concordancia
Histopatología, estudios de imagen y cuadro clínico									
Z-N	0.14	(0.05,0.22)	100	100	100	100	0.35	(0.25,0.45)	0.09
Cultivo MGIT	0.14	(0.05,0.22)	100	100	100	100			
Cultivo L-J	0.06	(0,0.12)	100	100	100	100	0.42	(0.25, 0.45)	0.09
PCR	0.74	(0.63,0.85)	0.91	(0.81,1.01)	0.94	(0.88,1.01)	0.64	(0.5,0.78)	0.05
PPD	0.26	(0.15,0.37)	0.9	(0.79,1.01)	0.85	(0.69,1.01)	0.36	(0.25, 0.47)	0.11

Tabla 3. Métodos diagnósticos tuberculosis miliar y su rendimiento diagnóstico.

	Odds Ratio	Erór.Std	z	P> z	95%	Interval. Conf
Ant. de tuberculosis	.9526995	.5658364	-0.08	0.935	.2974419	3.051474
Tabaquismo	.1293864	.0464243	-5.70	0.000	.0640434	.2613981
HIV/SIDA	1.002816	.4466984	0.01	0.995	.4188504	2.400954
Desnutrición	1.872405	.7121145	1.65	0.099	.888526	3.945749
Diabetes Mellitus	2.636094	1.636009	1.56	0.118	.7810693	8.89676

Tabla 4. Modelo de Regresión Logística para tuberculosis miliar.

12. CONCLUSIONES

El análisis de los datos arroja que dentro de las pruebas diagnósticas que fueron utilizadas en los pacientes hospitalizados con sospecha de tuberculosis miliar (Z-N, MGIT, Cultivo L-J, PCR Y PPD) solo el estudio de PCR en AMO mostro una sensibilidad y especificad equiparables para el diagnóstico (S 74% y E 91%).

El cultivo de MGIT, L-J y tinción de Z-N mostraron una especificidad del 100%, sin embargo, la sensibilidad fue menor del 15% (14%, 0.6% y 14% respectivamente) lo que traduce un mal rendimiento diagnostico en estos pacientes. Ninguna de estas pruebas supera el estándar de oro que es la histopatología.

Dentro de los factores de riesgo, el antecedente de tuberculosis y el tabaquismo no mostraron un impacto en la predisposición a el desarrollo de tuberculosis miliar. El HIV/SIDA y la desnutrición mostraron mayor impacto, sin embargo, la Diabetes Mellitus se mostró como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de tuberculosis miliar, así como el principal factor para desarrollar una forma diseminada que requiera de estancia hospitalaria.

13. REFERENCIAS

1. García Rodríguez JF, Álvarez Díaz H, Lorenzo, García MV, Mariño Callejo A, Fernández Rial A, Sesma Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(7): 502-9.
2. González Martín J, García García JM, Anibarro, L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol clin*. 2010; 28(5): 297.e20.
3. Guillermo Ramon-Garcia, Ana Victoria Villareal, Erick Rosales Uribe, Pilar Dies, Briceida Lopez, Eduardo Bracho Blanchet y Mario Perezpeña-Diazconti. Tuberculosis miliar: la reemergencia de enfermedades y la falta de sospecha clínica. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.03.003>.
4. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. 2016. Miliary tuberculosis: a new look at an old foe. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*
5. Sharma, S. K., & Mohan, A. (2017). *Miliary Tuberculosis*. *Microbiology Spectrum*, 5(2). doi:10.1128/microbiolspec.tnmi7-0013-2016
6. Miliary tuberculosis developing during adalimumab treatment for Behçet's disease with uveitis. Kim MJ, Jones N, Steeples LR. *BMJ Case Rep*. 2018 Dec 4;11(1). pii: e226772. doi: 10.1136/bcr-2018-226772.
7. Miliary tuberculosis: the role of necropsy studies. Dos Santos VM, Dos Santos LAM. *Infez Med*. 2017 Jun 1;25(2):162-165.
8. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jul;5(7):415-30. Review
9. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. *Indian J Med Res*. 2012 May;135(5):703-30. Review
10. QuantiFERON TB Test in Children With Miliary Tuberculosis. Silvestro E, Raffaldi I, Virano S, Scolfaro C. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jun;35(6):712. doi: 10.1097/INF.0000000000001138.
11. An unusual presentation of miliary tuberculosis. Sundaralingam A, Potter JL, White VL, Emmanuel J. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr 19;2014. pii: bcr2013202947. doi: 10.1136/bcr-2013-202947